

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 7/48	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 97/12597 (43) Date de publication internationale: 10 avril 1997 (10.04.97)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/01522 (22) Date de dépôt international: 30 septembre 1996 (30.09.96) (30) Données relatives à la priorité: 95/11661 4 octobre 1995 (04.10.95) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): L'OREAL [FR/FR]; 14, rue Royale, F-75008 Paris (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): PHILIPPE, Michel [FR/FR]; 34, rue Pierre-et-Marie-Curie, F-91320 Wissous (FR). EBENHAN-NAPPE, Catherine [FR/FR]; 70, rue des Arts, F-93600 Aulnay-sous-Bois (FR). (74) Mandataire: LHOSTE, Catherine; L'Oréal - D.P.I., 90, rue du Général-Roguet, F-92583 Clichy Cédex (FR).		(81) Etats désignés: CA, JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
(54) Title: USE OF CARBOHYDRATES FOR PROMOTING SKIN EXFOLIATION (54) Titre: UTILISATION DE CARBOHYDRATES POUR FAVORISER LA DESQUAMATION DE LA PEAU (57) Abstract <p>The use of carbohydrate derivatives in or for making a topical composition for promoting skin exfoliation is disclosed. The use of said composition for controlling intrinsic and extrinsic skin ageing, as well as a non-therapeutic skin treatment method for skin exfoliation, are also disclosed.</p> (57) Abrégé <p>L'invention se rapporte à l'utilisation de dérivés carbohydrates dans ou pour la fabrication d'une composition topique pour favoriser la desquamation de la peau. Elle se rapporte aussi à l'utilisation de cette composition pour lutter contre le vieillissement cutané intrinsèque et extrinsèque ainsi qu'à un procédé de traitement non thérapeutique de la peau destiné à la desquamation de la peau.</p>		

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平11-501940

(43) 公表日 平成11年(1999) 2月16日

(51) Int.Cl.⁸

識別記号

F I

A 6 1 K 7/00

A 6 1 K 7/00

F

7/48

7/48

31/70

31/70

// C 0 7 H 15/02

C 0 7 H 15/02

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 25 頁)

(21) 出願番号 特願平9-514023
(86) (22) 出願日 平成8年(1996) 9月30日
(85) 翻訳文提出日 平成10年(1998) 4月1日
(86) 国際出願番号 PCT/FR96/01522
(87) 国際公開番号 WO97/12597
(87) 国際公開日 平成9年(1997) 4月10日
(31) 優先権主張番号 95/11661
(32) 優先日 1995年10月4日
(33) 優先権主張国 フランス (FR)
(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), CA, JP, US

(71) 出願人 ロレアル
フランス国 75008 バリ リュ ロワイヤル 14
(72) 発明者 フィリップ, ミッシェル
フランス国 91320 ヴィスー リュ ビ
エールーエーマリーーキュリー 34
(72) 発明者 エベンハンナップ, カテリーヌ
フランス国 93600 オルネーヌーブ
ワ リュ デ アーツ 70
(74) 代理人 弁理士 志賀 正武 (外1名)

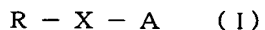
(54) 【発明の名称】 皮膚の上皮剥離を促進するための炭水化物の用途

(57) 【要約】

皮膚剥離を促進するための局所用組成物の製造用または製造中への、炭水化物誘導体の用途が開示される。本質的なおよび非本質的な皮膚老化を制御するための該組成物の用途、並びに、皮膚剥離の非治療的皮膚処理方法もまた開示される。

【特許請求の範囲】

1. 皮膚の上皮剥離を促進するための、式 (I) :



(式中、Aは、1から20の炭水化物単位を形成する鎖であり、各々は互いに結合した3から6の炭素原子を有し、これらの単位の各々は、ハロゲン、アミン官能基、酸官能基、エステル官能基、チオール、アルコキシ官能基、チオエーテル官能基、チオエステル官能基、アミド官能基、カルバマート官能基、または尿素官能基によって任意に置換可能であり、

Rは、分岐または直鎖の4から24の炭素原子を含有する、アルキル鎖またはアルケニル鎖であり、エーテルブリッジによって中断可能であり、任意に、水酸官能基、カルボン酸官能基、アミン官能基、エステル官能基、アシルオキシ官能基、アミド官能基、エーテル官能基、カルバマート官能基、または尿素官能基を有しており、

Xは、RおよびAを結合可能である官能基である)

に相当する、少なくとも1つの炭水化物または炭水化物誘導体の、局所用組成物の製造用または製造中への用途。

2. 皮膚の老化をトリートメントするための、請求項1に記載の用途。

3. Xが、アミン、エーテル、アミド、エステル、尿素、カルバマート、チオエステル、チオエーテル、またはスルホンアミド官能基であることを特徴とする、請求項1または2に記載の用途。

4. Aを形成する単位が、アセタールブリッジによって、互いに結合していることを特徴とする、請求項1ないし3のいずれか1項に記載の用途。

5. Aを形成する各単位が、糖または糖誘導体であることを特徴とする、請求項1ないし4のいずれか1項に記載の用途。

6. Aを形成する単位の少なくとも1つが、還元糖、アミノ糖、およびカルボン酸官能基を有する糖から選択されることを特徴とする、請求項1ないし5のいずれか1項に記載の用途。

7. Rが、水酸基を有し、分岐または直鎖の4から24の炭素原子を有

有する、アルキル鎖またはアルケニル鎖であることを特徴とする、請求項1ないし6のいずれか1項に記載の用途。

8. Aを形成する単位が、N-アセチル-D-ガラクトサミン、N-アセチル-D-グルコサミン、N-アセチルノイラミン酸、アドニトール、 β -D-アロース、D-アルトロース、6-アミノ-6-デオキシ-D-グルコース、1,6-アンヒドロ-グルコース、アラビン酸、アラビノガラクトタン、D-アラビノース、L-アラビノース、D, L-アラビノース、D-アラビトール、L-アラビトール、D-セルロビオース、D-グルコサミン、D-ガラクトサミン、2-デオキシ-D-グルコース、6-デオキシ-D-ガラクトース、6-デオキシ-L-ガラクトース、ガラクトチトール、メソエリスリトール、D-エリスロース、D-フラクトース、D-フコース、L-フコース、D-ガラクタリル酸、ガラクトチトール、ガラクトマンナン、D-ガラクトノ-1,4-ラクトン、L-ガラクトノ-1,4-ラクトン、D-ガラクトサミン、D-ガラクトース、L-ガラクトース、D-ガラクトツロン酸、 β -ゲンチオビオース、グルカミン、D-グルカルリル酸、D-グルコノ-1,5-ラクトン、L-グルコノ-1,5-ラクトン、D-グルコサミン、D-グルコサミン酸、D-グルクロン酸、L-グルコース、D-グルコース、イソマルチトール、イソマルトリオース、イソマルトース、ラクトビオン酸、D-ラクトース、ラクツロース、D-キシオース、L-キシオース、キシオサミン、マルチトール、D-マルトース、マルトテトラオース、マルトトリイトール、マルトトリオース、D-マンノサミン、D-マンノース、L-マンノース、D-メレジトース、D-メリビオース、D-ラフィノース、D-ラフィノース=ウンデカアセタート、L-ラムノース、D-リボース、L-リボース、D-リブロース、ルチノース、D-スクロース、 α -ソホロース、ソルビトール、D-タガトース、D-タロース、D-スレオース、ツラノース、D-キシリトール、D-キシロース、L-キシロース、およびD, L-キシロースから選択されることを特徴とする、請求項1ないし7のいずれか1項に記載の用途。

9. Aが、D-グルコサミン、D-グルカミン、N-メチル-D-グルカミン、D-グルコース、D-マルトース、ソルビトール、およびマルチトール

から選択されることを特徴とする、請求項1ないし8のいずれか1項に記載の用途。

10. Rが4から16の炭素原子を含有することを特徴とする、請求項1ないし9のいずれか1項に記載の用途。

11. (I)が、N-ブタノイル-D-グルコサミン、N-オクタノイル-D-グルコサミン、N-オクチルオキシカルボニル-N-メチル-D-グルカミン、N-2-エチルヘキシルオキシカルボニル-N-メチル-D-グルカミン、6-O-オクタノイル-D-グルコース、6'-O-オクタノイル-D-マルトース、6'-O-ドデカノイル-D-マルトースから選択されることを特徴とする、請求項1ないし10のいずれか1項に記載の用途。

12. 式(I)の炭水化物または式(I)の炭水化物の混合物が、組成物の全重量に対して、0.05から20重量%の範囲の量で存在することを特徴とする、請求項1ないし11のいずれか1項に記載の用途。

13. 式(I)の炭水化物または式(I)の炭水化物の混合物が、組成物の全重量に対して、0.2から10重量%、好ましくは0.5から5重量%の範囲の量で存在することを特徴とする、請求項1ないし12のいずれか1項に記載の用途。

14. 局所用組成物が、上皮剥離特性を有する、少なくとも1つの他の活性剤をさらに含有することを特徴とする、請求項1ないし13のいずれか1項に記載の用途。

15. 局所用組成物が、直鎖、分岐、または環状で、飽和または不飽和であってもよい、 α -ヒドロキシ酸または β -ヒドロキシ酸をさらに含有し、炭素鎖の水素原子が、ハロゲンによって置換されるか、または、2から18炭素原子を有する、ハロゲン化、アルキル化、アシル化、アシルオキシ化、アルコキシカルボニル化、またはアルコキシ化基で置換可能であることを特徴とする、請求項1ないし14のいずれか1項に記載の用途。

16. 果酸、サリチル酸、並びにそのアルキル化、アシル化、またはアルコキシ化誘導体、レチノイン酸（全てトランスまたは13-シス）、および

その誘導体、レチノール（ビタミンA）およびそのエステル、並びにそれらの塩、およびレチナールから選択された少なくとも1つの生成物をさらに含有することを特徴とする、請求項1ないし15のいずれか1項に記載の用途。

17. グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、マンデル酸、またはサリチル酸、5-n-オクタノイルサリチル酸、5-n-ドデカノイルサリチル酸、5-n-デカノイルサリチル酸、5-n-オクチルサリチル酸、5-または4-n-ヘプチルオキシサリチル酸、2-ヒドロキシ-3-メチル安息香酸、2-ヒドロキシ-3-メトキシ安息香酸、レチノイン酸（全てトランスまたは13-シス）、レチノール（ビタミンA）、レチノール=パルミタート、レチノール=アセタート、レチノール=プロピオナート、並びにこれらの塩およびレチナールから選択される少なくとも1つの生成物をさらに含有することを特徴とする、請求項1ないし16のいずれか1項に記載の用途。

18. 組成物が、式(I)による炭水化物とは異なった、少なくとも1つの、上皮剥離特性を有する他の化合物を、組成物の全重量に対して、0.01から5重量%まで、より好ましくは0.1から3重量%まで含有することを特徴とする、請求項1ないし17のいずれか1項に記載の用途。

19. 組成物が、UVAおよび/またはUVBに活性で、任意にスルホン官能基を有する、少なくとも1つの親水性または親油性相補的ソーラーフィルターをさらに含有することを特徴とする、請求項1ないし18のいずれか1項に記載の用途。

20. 組成物が、CGRPのおよび/またはサブスタンスPの少なくとも1つのアンタゴニストをさらに含有することを特徴とする、請求項1ないし19のいずれか1項に記載の用途。

21. 組成物が、アイリスパリーダ、およびストロンチウム塩、特にストロンチウムの塩化物および窒化物から選択される少なくとも1つの生成物をさらに含有することを特徴とする、請求項1ないし20のいずれか1項に記載の用途。

22. 少なくとも1つの式(I)による炭水化物を含有する組成物を皮

膚に適用することからなる、皮膚の上皮を剥離する目的の皮膚の美容処理方法。

2.3. 化粧品としておよび／または皮膚用に許容される媒体中に、少なくとも1つの式(1)による炭水化物を含有する組成物を皮膚に適用することからなる、皮膚老化の美容処理方法。

【 発 明 の 詳 細 な 説 明 】

皮 膚 の 上 皮 剥 離 を 促 進 す る た め の 炭 水 化 物 の 用 途

本発明は、皮膚の上皮剥離を促進する、および／または、本質的なおよび非本質的な皮膚老化に対抗するための化粧品および／または皮膚用組成物の製造用または製造中への、炭水化物誘導体の用途に関する。本発明はまた、皮膚の上皮を剥離する非治療的皮膚処理方法、並びに、皮膚老化の非治療的皮膚処理方法に関する。

皮膚上の本質的および非本質的要因の結果としての皮膚老化は、しわおよび細かいしわとして、色素沈着したしみを伴うしみだらけの外観を発現する皮膚の黄色化として、弾力性、柔軟性、および引き締まり性の喪失を引き起こす、エラスチン及びコラーゲン繊維の乱れとして、および、毛細管拡張症の発現として表われる。

老化のこれらの徴候のいくつかは、特に、本質的なまたは生理学的な老化、すなわち年齢と関連した”正常な”老化と関連しているが、他のものは、非本質的な老化、すなわち環境によって一般的に引き起こされる老化、特に太陽、光、またはその他の照射にさらされることによる光誘発性老化に特異的なものである。

本発明は、本質的なまたは生理学的な老化、並びに、非本質的な老化に関する。

本質的な老化による皮膚の変化は、内因性ファクタが介在する遺伝的にプログラムされた老齢化の結果である。この本質的な老化は特に、皮膚細胞の再生を遅らせ、細かい皺または細かい線の発現および皮下脂肪組織の減少などの臨床的变化の発現によって、および、弾性繊維の厚みおよび数の増加、弾性組織の膜の垂直繊維の損失、および該弾性組織の細胞の大きくて不規則なフィブロブラストの存在などの組織病理的变化によって、本質的には反映されるものである。

これに対して、非本質的な老化は、厚い皺、およびたるんで日焼けした皮膚などの臨床的变化、および、上部真皮の弾性物の過剰集積およびコラーゲン繊維の退化などの組織病理学的変化となるものである。

皮膚老化と対抗するための種々の薬剤が従来技術として知られている。

すなわち、米国特許第4603146号は、皮膚老化に対抗する目的での、

化粧品組成物中へのレチノイン酸およびその誘導体の用途を開示している。

しかしながら、多くの特許および公報（たとえば欧州特許出願0413528を参照）、並びに多くの市販化粧品組成物は、乳酸、グリコール酸、またはクエン酸などの α -ヒドロキシ酸の皮膚老化を処理するための用途を教示している。

最後に、 β -ヒドロキシ酸、特にサリチル酸、ならびにその誘導体は、それらの上皮剥離特性が知られている（国際特許出願：WO-A-93/10756および米国特許第4767750号参照）。

これら全ての化合物は、上皮剥離、すなわち角質層の表面にある”死んだ”細胞を除去することである、皮膚老化に対する作用を有する。該上皮剥離特性はまた、しばしば、角質溶解特性と称されている。しかしながら、これらの化合物はまた、第2の効果、すなわちユーザーにとって不快である、刺すような痛み、引っぱり感、過熱感、および赤みを有する。

したがって、従来技術の化合物と少なくとも同等に有効である作用を有するが、従来技術の化合物の欠点を有さない抗老化剤が必要とされているものである。

一方、Brysk（文献：Cell and tissue research, 253, 657-663, 1988; Expl. Cell Biol. 57, 60-66, 1989）は、角質層の結合における糖タンパク質の役割を示している。彼女はまた、角質層の結合に関しての、ある種の炭水化物、特にアミノ炭水化物の抑制作用を例解している。

本出願人は、予想しないことに、ある炭水化物誘導体が、角質層の結合において非常に大きな抑制作用、すなわち該活性があるとして既に知られている類似誘導体の作用よりも大きい作用をしめすことを見い出した。

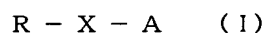
結果として、これらの新規誘導体を局所適用することによって、上皮剥離が可能となり、皮膚老化に対抗可能となる。

明らかに、米国特許第5084270から、乾燥肌の処理用に、局所的に、1級アミンと酸性炭水化物との縮合から得られるアミドを使用することが知られ

ている。しかしながら、該従来技術は、皮膚上のこれらの生成物の上皮剥離作用については、何ら開示および示唆するものではない。

国際出願：WO 95 / 05155 は、親油性糖誘導体、および、フィブロブラストエラスターゼの排出および／または合成の活性調節因子としての、化粧品ピヒクル中での用途を記載している。しかしながら、該文献においては、炭水化物誘導体の上皮剥離作用について何ら開示および示唆されていない。

本発明の主題は、皮膚の上皮剥離を促進するための、式 (I) :



(式中、A は、1 から 20 の炭水化物単位または炭水化物誘導体単位を形成する鎖であり、各々は好ましくはアセタールブリッジで各々が互いに結合した、3 から 6 の炭素原子を有し、これらの単位の各々は、たとえば、ハロゲン、アミン官能基、酸官能基、エステル官能基、チオール、アルコキシ官能基、チオエーテル官能基、チオエステル官能基、アミド官能基、カルバマート官能基、または尿素官能基によって任意に置換可能であり、

R は、分岐または直鎖の 4 から 24 の炭素原子を含有する、アルキル鎖またはアルケニル鎖であり、エーテルブリッジによって中断可能であり、任意に、水酸官能基、カルボン酸官能基、アミン官能基、エステル官能基、アシルオキシ官能基、アミド官能基、エーテル官能基、カルバマート官能基、または尿素官能基を有しており、

X は、R および A を結合可能である官能基、たとえば、アミン、エーテル、アミド、エステル、尿素、カルバマートチオエステル、チオエーテル、またはスルホンアミド官能基である)

に相当する、少なくとも 1 つの炭水化物または炭水化物誘導体の、化粧品、皮膚用、および／または薬理学的分野の局所用組成物の製造用または製造中への用途である。

本発明の主題はまた、皮膚老化に対抗するための上記炭水化物の用途である。

選択的には、R は、任意に水酸基を有する、分岐または直鎖の、4 から 24

の炭素原子のアルキル鎖またはアルケニル鎖である。

Aを形成する各炭水化物単位が、糖または糖誘導体であってもよい。たとえば、各Aを形成する単位が、還元糖、アミノ糖、またはカルボン酸官能基を有する糖であってもよい。

Aを形成可能な糖または糖誘導体としては、たとえば以下の生成物が挙げられ、これらは、商業的に入手可能であって、任意に塩の形態である。N-アセチル

ル-D-ガラクトサミン、N-アセチル-D-グルコサミン、N-アセチルノイラミン酸、アドニトール、 β -D-アロース、D-アルトロース、6-アミノ-6-デオキシ-D-グルコース、1,6-アンヒドログルコース、アラビン酸、アラビノガラクトタン、D-アラビノース、L-アラビノース、D, L-アラビノース、D-アラビトール、L-アラビトール、D-セルロビオース、D-グルコサミン、D-ガラクトサミン、2-デオキシ-D-グルコース、6-デオキシ-D-ガラクトース、6-デオキシ-L-ガラクトース、ガラクトチトール、メソエリスリトール、D-エリスロース、D-フラクトース、D-フコース、L-フコース、D-ガラクタリル酸、ガラクトチトール、ガラクトマンナン、D-ガラクトノ-1,4-ラクトン、L-ガラクトノ-1,4-ラクトン、D-ガラクトサミン、D-ガラクトース、L-ガラクトース、D-ガラクトツロン酸、 β -ゲンチオビオース、グルカミン、D-グルカリル酸、D-グルコノ-1,5-ラクトン、L-グルコノ-1,5-ラクトン、D-グルコサミン、D-グルコサミン酸、D-グルクロン酸、L-グルコース、D-グルコース、イソマルチトール、イソマルトトリオース、イソマルトース、ラクトビオン酸、D-ラクトース、ラクトロース、D-キシオース、L-キシオース、キシオサミン、マルチトール、D-マルトース、マルトテトラオース、マルトトリイトール、マルトトリオース、D-マンノサミン、D-マンノース、L-マンノース、D-メレジトース、D-メリビオース、D-ラフィノース、D-ラフィノース=ウンデカアセタート、L-ラムノース、D-リボース、L-リボース、D-リブロース、ルチノース、D-スクロース、 α -ソホロース、ソルビトール、D-タガトース、D-タロース、D-スレオース、ツラノース、D-キシリトール、D-キシロース、L-キシロ

ース、および D, L-キシロース。

選択的には、A は、以下の炭水化物鎖から選択される。D-グルコサミンまたは 2-アミノ-2-デオキシ-D-グルコース、D-グルカミンまたは 1-アミノ-1-デオキシ-D-グルチトール、N-メチルグルカミン、D-グルコース、D-マルトース、ソルビトール、およびマルチトール。

選択的には、R は、4 から 16 の炭素原子を含有し、たとえば、n-ブチル、n-オクチル、2-エチルヘキシル、および n-ドデシル基である。

本発明によれば、好ましい組成物は、N-ブタノイル-D-グルコサミン、
N

-オクタノイル-D-グルコサミン、N-オクチルオキシカルボニル-N-メチル-D-グルカミン、N-2-エチルヘキシルオキシカルボニル-N-メチル-D-グルカミン、6-O-オクタノイル-D-グルコース、6'-O-オクタノイル-D-マルトース、および 6'-O-ドデカノイル-D-マルトースから選択される少なくとも 1 つの生成物を含有する。

生成物 (I) の調製は、当業者には良く知られており、たとえば、以下の文献を参照可能である：FR-A-2703993、FR-A-2715933、EP-A-577506、EP-A-566438、EP-A-485251。

本発明による組成物において、式 (I) の炭水化物または式 (I) の炭水化物の混合物は、組成物の全重量に対して、0.05 から 20 重量% の範囲の量で、特に、0.2 から 10 重量%、好ましくは 0.5 から 5 重量% の範囲の量で存在可能である。

本発明により使用可能な組成物において、式 (I) の炭水化物は、上皮剥離特性を有する他の活性剤を、たとえばヒドロキシ酸、 α -または β -ケト酸、レチノイド、およびあるスルホン酸と組み合わせ可能である。このような組み合わせによって、添加効果を考慮して、後者の活性濃度を減ずることが可能である。したがって、より刺激が少なく、より毒性が少ない組成物、並びに、これらの活性剤を利用する従来技術の組成物よりもより効果的である組成物を得ることが可能である。

ヒドロキシ酸は、たとえば、直鎖、分岐、または環状で、飽和または不飽和であってもよい、 α -ヒドロキシ酸または β -ヒドロキシ酸であってもよい。炭素鎖の水素原子が、ハロゲンによって置換されるか、または、2から18炭素原子を有する、ハロゲン化、アルキル化、アシル化、アシルオキシ化、アルコキシカルボニル化、またはアルコキシ化基で置換されてもよい。

これらのヒドロキシ酸は特に、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、および、一般的に発泡性である、果酸、2-ヒドロキシアルカノイン酸、マンデル酸、サリチル酸、並びにこれらのアルキル化またはアシル化誘導体、たとえば、5-n-オクタノイルサリチル酸、5-n-ドデカノイルサリチル酸、5-n-デカノイルサリチル酸、5-n-オクチルサリチル酸、5-または4-n

-ヘプチルオキシサリチル酸、2-ヒドロキシ-3-メチル安息香酸、またはこれらのアルコキシ化誘導体、たとえば2-ヒドロキシ-3-メトキシ安息香酸である。

レチノイドは特に、レチノイン酸（全てトランスまたは13-シス）およびその誘導体、レチノール（ビタミンA）およびそのエステル、レチノール=バルミタート、レチノール=アセタート、レチノール=プロピオナート、並びにこれらの塩またはレチナールであってもよい。

たとえば、ヒドロキシ酸、ケト酸およびレチノイドは、本発明により使用される組成物中に、組成物の全重量に対して、0.01から5重量%まで、より好ましくは0.1から3重量%までの量で導入可能である。

光誘発性老化に有効に対抗する目的で、本発明により使用される組成物に、1以上の、UVAおよび/またはUVBに活性で、任意にスルホン官能基を有する、親水性または親油性相補的ソーラーフィルターをさらに含有可能である。

炭水化物の有効性を測定するためのテストは、インビトロで行われる。

Brysk（文献：Cell and tissue research, 253, 657-663, 1988; Differentiation, 32, 230-237, 1986）は、赤血球凝集が角膜細胞の結合研究用の信頼できるモデルをなすことを示し、さらに、彼女は

、角質層の結合と赤血球凝集と同時に同様のアミノ糖による抑制、並びに、角質層の糖タンパク質による赤血球凝集を例解している。

該テストの原理は、レクチンがエリスロシトの凝集を引き起こすという事実に基づくものである。

テストすべき生成物は、種々の希釈で調製され、レクチン溶液に添加される。レクチンにより引き起こされた赤血球凝集抑制を可能とする生成物の最低濃度が測定される。

最も効果的な生成物は、可能な限り低濃度で抑制活性を示すものである。

テストの結果は、参照としてテストした従来技術の生成物の最低活性濃度よりもより低い濃度において、本発明により使用した生成物は活性を示す。

本発明のさらなる主題は、化粧品としておよび／または皮膚用に許容される媒体中で、少なくとも 1 つの式 (I) による炭水化物を含有する組成物を皮膚に

適用することからなる、皮膚の上皮を剥離する目的の皮膚の美容処理または皮膚処理方法である。

本発明の他の主題は、化粧品としておよび／または皮膚用に許容される媒体中に、少なくとも 1 つの上記炭水化物を含有する組成物を皮膚に適用することからなる、皮膚老化の美容処理または皮膚処理方法である。

本発明により使用された組成物は、化粧品としておよび／または皮膚用に許容される媒体、すなわち、皮膚、爪、粘膜、組織、および髪と適合可能な媒体を含有する。1 以上の式 (I) による炭水化物を含有する組成物は、局所的に、顔、首、髪、粘膜、および爪または他の体の皮膚領域に適用可能である。

本発明により使用される組成物は、局所適用に適した全ての形態、特に、水溶液、水／アルコール溶液、または油性溶液、ローションまたはシーラムタイプの分散物、水性、無水、または油性ゲル、水相中への油相の分散 (O/W) またはその逆 (W/O) で得られた液状または半液状粘稠性のミルクタイプのエマルジョン、クリームまたはゲルタイプの柔軟な、半固体または固体粘稠性の懸濁液またはエマルジョン、マイクロエマルジョン、またはマイクロカプセル、微粒子、またはイオンおよび／または非イオンタイプの小胞体分散物の形態で存在可能であ

る。これらの組成物は、常法にしたがって調製される。

これらはまた、水性、アルコール性、または水／アルコール性溶液の形態で、または、クリーム、ゲル、エマルジョン、フォームの形態で、または加圧下、推進剤も含有するエアゾール組成物の形態で髪用に使用可能である。

本発明により使用される組成物の種々の成分の量は、当該分野において通常使用されている量である。

これらの組成物は特に、顔用、手用、または体用の保護、トリートメントまたはケアクリーム、保護またはケアボディミルク、ローション、ゲル、または皮膚または粘膜ケア用またはスキנקレンジング用フォームを形成するものである。

組成物はまた、ソープまたはクレンジングバーを形成する固体調製物であってもよい。

公知の手段で、本発明により使用された組成物はまた、化粧品および皮膚用製品分野において一般的である添加剤、たとえば、親水性または親油性ゲル化剤

親水性または親油性活性剤、防腐剤、酸化防止剤、溶媒、香料、充填剤、および着色材料を含有可能である。これら種々の添加剤の量は、当該分野において通常使用されている量であり、たとえば、組成物の全重量に対して、0.01から20重量%の量で使用される。これらの添加剤は、その性質に応じて、脂肪相に、水相に、および／または脂質球体に導入可能である。

本発明に使用可能なオイルとしては、鉱油（流動ワセリン）、植物油（カリテ油、スイートアーモンド油）、動物油、合成油、シリコーン油（シクロメチコン）およびフッ化油（ペルフルオロポリエーテル）が挙げられる。また、脂肪材料としては、脂肪アルコール、脂肪酸（ステアリン酸）、またはワックス（パラフィン、カルナウバ、ビーズワックス）が使用可能である。

本発明において使用可能な乳化剤としては、ICI社から"Tween 60"および"Span 60"の商品名でそれぞれ販売されているポリソルバート 60 およびステアリン酸ソルビタンが挙げられる。また、Witco社から"Emcol 249-3K

”の商品名で販売されているPPG-3ミリスチルエーテル等の共乳化剤も添加可能である。

本発明に使用可能な溶媒としては、低級アルコール、特にエタノールおよびイソプロパノール、およびプロピレングリコールが挙げられる。

親水性ゲル化剤としては、カルボキシビニルポリマー（カルボメール）、アクリルコポリマー、たとえばアクリラート／アルキルアクリラートコポリマー、ポリアクリルアミド、多糖、たとえばヒドロキシプロピルセルロース、天然ガム（キサンタン）、およびクレーが挙げられ、親油性ゲル化剤としては、変性クレー、たとえばベントン、脂肪酸の金属塩、たとえばステアリン酸アルミニウム、疎水性シリカ、ポリエチレン、およびエチルセルロースが挙げられる。

親水性活性剤としては、蛋白質または蛋白質の加水分解物、アミノ酸、ポリオール、尿素、アラントイン、糖および糖誘導体、水溶性ビタミン、澱粉、バクテリアまたは植物抽出物、特にアロエベラが使用可能である。

親油性活性剤としては、トコフェロール（ビタミンE）およびその誘導体、特に脂肪酸、セラミド、または精油が使用可能である。

特に、本発明による炭水化物を、皮膚病の治療用および／または予防用の活性剤と組みあわせることも可能である。これらの活性剤としては、たとえば以下のものが挙げられる。

－ 皮膚分化および／または増殖および／または色素沈着を緩和する薬剤、たとえば、ビタミンDおよびその誘導体、エストロゲン、たとえばエストラジオール、コウジ酸、またはヒドロキノン；

－ 抗フリーラジカル剤、たとえば、 α -トコフェロールまたはそのエステル、スーパーオキシドジムスターゼ、ある金属キレート剤またはアスコルビン酸およびそのエステル。

さらに、本発明の炭水化物を、CGRP（アルシトニンジーンー関連ペプチドまたはカルシトニンジーンに結合したペプチド）のおよび／またはサブスタンスPのアンタゴニスト、たとえばアイリスパリーダ（Iris Pallida）およびストロンチウム塩、特にストロンチウムの塩化物および窒化物、または、本出願人

によって出願されたフランス特許出願番号、9405537 および 9500900 に記載された CGRP のおよび／またはサブスタンス P のアンタゴニストと組み合わせ可能である。このような組み合わせによって、非常に敏感な肌にさえも、使用可能な耐容性のある組成物とすることができる。

本発明の化粧品または皮膚用処理方法は、特に、これらの組成物の一般的な使用技術にしたがって、上記組成物などの衛生、化粧品、または皮膚用組成物を適用することによって行うことが可能である。たとえば、クリーム、ゲル、シール、軟膏、ローション、またはミルクを、皮膚、頭皮、爪、および／または粘膜に適用することによって行われる。

以下の実施例は、本発明を例解するものである。これらの実施例において、比率は、重量％で示される。

実施例

実施例 1 : 6'-O-オクタノイル-β-D-マルトースの調製

A - オクタン酸の活性化

攪拌システム、温度計、および塩化カルシウムガードのコンデンサーを装備した 500 ml の丸底フラスコに、12.6 g (0.103 モル) のイソプロピル = クロロホルマートおよび 100 ml のテトラヒドロフランをいれる。14.4 g (0.1 モル) のオクタン酸および 10.4 g (0.103 モル) のトリエチルアミンを 100 ml のテトラヒドロフランに溶解した溶液を、上記混合物に滴下し、攪拌して -10℃ に冷却する。添加中、温度は -10℃ から -15℃ の間に保持され、最後に、該混合物を常温に戻し、トリエチルアミン塩をろかによって除去する。

B - 6'-O-オクタノイル-β-D-マルトースの調製

攪拌機およびコンデンサーを装備した 2 リットルの丸底フラスコに、108 g (0.3 モル) のマルトース 1 水和物を 540 ml のピリジンに溶解して導入する。A で調製した活性化オクタン酸の溶液を該混合物に添加し、17 時間、常温で攪拌する。反応混合物を次いで真空で濃縮し、溶媒混合物 (150 ml の酢酸エチル、150 ml のヘプタン、300 ml の水) に取り込む。該混合物を放置し、水

相を単離して、酢酸エチル／ヘプタン、1：2の混合物、250mlで2回洗浄する。最後に、6'-O-オクタノイル-D-マルトースが、酢酸エチル／ブタノール、2：1の混合物で抽出される。溶媒を濃縮後、13.1gの6'-O-オクタノイル-β-D-マルトースが回収される。

収率：28%

融点：226℃

¹Hおよび¹³C NMRスペクトルは、該生成物の構造を示す。

元素分析：

	C	H	O
計算値：	51.3	7.7	41
測定値：	51.2	7.8	40.9

実施例2：6-O-オクタノイル-α-D-グルコースの調製

攪拌システムおよびコンデンサーを装備した2リットルの丸底フラスコに、72g（0.4モル）のグルコースの無水物を860mlのピリジンに溶解して導入する。

実施例1-Aで調製した活性化オクタン酸の溶液を該混合物に添加し、17時間、常温で攪拌する。反応混合物を次いで真空中で濃縮し、水およびアセトニトリルの混合物に取り込み、酢酸エチル／ヘプタン、1：1の混合物で3回洗浄する。

水相を単離し、6-O-オクタノイル-α-D-グルコースが、酢酸エチル／ブタノール、2：1の混合物で抽出される。溶媒を濃縮後、該混合物を60mlの熱いアセトニトリルに取り込む。6-O-オクタノイル-α-D-グルコースは、該溶液を常温に放置すると結晶化する。ろ過して乾燥することによって、14.6gの6'-O-オクタノイル-α-D-グルコースが回収される。

収率：48%

融点：128℃

¹Hおよび¹³C NMRスペクトルは、該生成物の構造を示す。

元素分析：

	C	H	O
計算値：	54.9	8.5	36.6
測定値：	55.1	8.5	36.3

実施例 3：N-オクチルオキシカルボニル-N-メチル-D-グルカミンの調製

1 リットルの反応容器中、24.37 g (0.125 モル) の N-メチル-D-グルカミンを、650 ml の水および 850 ml のテトラヒドロフランに攪拌しながら溶解し、次いで、42 g (0.5 モル) の炭酸水素ナトリウムを添加し、混合物の温度を 5℃ にする。24.06 g (0.125 モル) のオクチル=クロロホルマーを滴下し、滴下終了後、該混合物を 5℃ で 1 時間保持する。該混合物を常温に戻し、ろ過して放置する。有機相を回収し、溶媒を真空下で濃縮して、残さを 1.5 リットルのアセトンに還流して取り込む。冷却すると、N-オクチルオキシカルボニル-N-メチル-D-グルカミンが沈殿し、24 g の生成物が、ろ過して乾燥すると得られる。

収率：55%

融点：128℃

^1H および ^{13}C NMR スペクトルは、該生成物の構造を示す。

元素分析：

N-オクチルオキシカルボニル-N-メチル-D-グルカミン，1/2 H₂O

	C	H	N	O
計算値：	53.3	9.5	3.9	33.3
測定値：	53.3	9.6	3.9	32.2

実施例 4：N-2-エチルヘキシルオキシカルボニル-N-メチル-D-グルカミンの調製

0.125モルの実施例1-Aで調製した2-エチルヘキシルオキシカルボニル=クロロホルマートから出発して、実施例3と同様の工程を行う。

収率：58%

融点：77℃

^1H および ^{13}C NMRスペクトルは、該生成物の構造を示す。

元素分析：

	C	H	N	O
計算値：	54.7	9.5	4.0	31.8
測定値：	54.5	9.6	4.0	31.7

実施例5：N-ブタノイル-D-グルコサミンの調製

15gのD-グルコサミン塩酸塩を常温で150mlのメタノールに溶解する。1当量のナトリウムメトキシドを添加し、形成された塩化ナトリウムをろ過すると、14.8mlの酪酸無水物を、反応媒体に添加し、常温で3時間攪拌する。沈殿物が形成され、沈殿を収集して洗浄し、130mlの熱いエタノールで再結晶すると、8.8gのN-ブタノイル-D-グルコサミンが回収される。

収率：51%

融点：212℃

^1H および ^{13}C NMRスペクトルは、該生成物の構造を示す。

元素分析：

	C	H	N	O
計算値：	48.2	7.7	5.6	38.5
測定値：	48.4	7.8	5.7	38.3

テスト：

テストを行うために、“Biomerieux”社から、参照番号72291として販売されているウサギの赤血球を使用する。該赤血球は、水中50%の懸濁液として使用し、使用するレクチンは、シグマ社から販売されている、“Banderia si

mplicifolia isoelectin B 4" である。

全ての溶液をカルシウムおよびマグネシウムを含有するリン酸緩衝液で希釈する。

A - レクチンによる赤血球凝集

レクチンを 1 mg/ml の濃度でリン酸緩衝液中に溶解する。 $25 \mu\text{l}$ のリン酸緩衝液を、マイクロタイタープレートの全てのウェルに分配する。 $25 \mu\text{l}$ のテストすべきレクチンを、第2のウェルに添加する。均一化した後、該ウェルの $25 \mu\text{l}$ を以下のウェルに移し、希釈する。赤血球を $1/10^6$ (新鮮な溶液) に希釈する。 $5 \mu\text{l}$ の懸濁液と $5 \mu\text{l}$ のウェルの内容物をプレートにのせる。回転して混合した後、赤血球凝集があるか否かを観察する。後者は最大で5分で発生する。レクチンの最小量を測定する。これは、透明な赤血球凝集が得られる場合である。

B - 赤血球凝集の抑制

透明な赤血球凝集が得られるレクチンの最小量を測定した後、該濃度の2倍が選択される。 $25 \mu\text{l}$ のリン酸緩衝液をマイクロタイタープレートにのせ、負の対照を行う。他のウェルには、定められた濃度のレクチンの $25 \mu\text{l}$ を分配する。第2ウェルには、正の対照を得るために $25 \mu\text{l}$ のリン酸緩衝液を添加する。第3のウェルには、 0.1 M の濃度の溶液でテストすべき炭水化物誘導体の $25 \mu\text{l}$ をのせる。均一化した後、該ウェルからの $25 \mu\text{l}$ をとり、以下のウェルにのせ、希釈する。常温で30分間、接触させてレクチンと炭水化物誘導体を放置した後、

$5 \mu\text{l}$ をプレートにのせ、 $5 \mu\text{l}$ の赤血球懸濁液と混合する。回転して混合した後、赤血球凝集があるか否かを観察する。

C - 結果:

赤血球凝集抑制の観察された最低炭水化物希釈物を測定する。結果は初期濃度 (0.1 M) のフラクション (希釈に相当する) として表わされる。

1) 本発明による生成物

6'-O-オクタノイル-D-マルトース: $1/4$

N-2-エチルヘキシルオキシカルボニル-N-メチル-D-グルカミン：

1 / 16

N-オクチルオキシカルボニル-N-メチル-D-グルカミン：1 / 64

2) 従来技術による生成物

N-アセチル-D-グルコサミン：非希釈溶液では抑制は観察されない：（
濃度：0.1 M）

したがって、これらの結果から、本発明による化合物は、従来技術に記載の生成物（Brysk, Cell and tissue research, 253, 657-663, 1988）よりもより有効であると結論づけられる。

組成物実施例：

これらの実施例は、本発明を例解するものである。比率は重量％で示される。

組成物 1：O/Wエマルジョン

A 相：

- 6'-O-オクタノイル-D-マルトース	2.5
- スイートアーモンドオイル	14.5
- カリテオイル	7.0
- PPG-3ミリスチルエーテル（EMCOL 249-3K）	5.0
- 防腐剤（プロピルパラベン）	0.1
- ポリソルバート60（TWEEN 60）	2.5
- ソルビタン=ステアラート（SPAN 60）	2.5

B 相：

- シクロメチコーン	4.0
- キサンタンゴム	0.2
- カルボキシビニルポリマー	0.5

C 相：

- トリエタノールアミン（中性化）	0.5
- 水	0.2

D 相 :

－ 防腐剤（メチルパラベン）	0 . 2
－ グリセロール	5 . 0
－ 水	合計 1 0 0

方法 :

A 相の成分を 8 5 ℃で溶融し、次いで A 相を 7 0 ℃まで冷却し、B 相、次いで C 相および D 相を、攪拌しながらこれに添加する。混合物を常温まで冷却する。デイクリームが得られ、該クリームは、皮膚の上皮剥離を引き起こし、したがって、皮膚がトリートメント以前よりもよりスムーズで若く見えるものである。

組成物 2 : ゲル

－ N－2－エチルヘキシルオキシカルボニル－N－メチル－D－グルカミン	5 . 0
－ ヒドロキシプロピルセルロース（ハーキュレス社からの " Klucel H " ）	1 . 0
－ 酸化防止剤	0 . 0 5
－ イソプロパノール	4 0 . 0
－ 防腐剤	0 . 3
－ 水	合計 1 0 0

規則的に適用することによって、上皮剥離による皮膚のしみが減少するゲルが得られる。

組成物 3 : 皮膚科学適用用溶液

－ N－オクチルオキシカルボニル－N－メチル－D－グルカミン	5 . 0 0
－ 酸化防止剤	0 . 0 5
－ エチルアルコール	1 0 . 0
－ 防腐剤	0 . 3 0
－ 水	合計 1 0 0

該溶液の皮膚科学的な制御下で適用することによって、角質層の深い上皮剥離が得られ、その結果、表皮再生が行われ、しみおよび皮膚色異常が消え、しわ

および細かいしわが減少し、皮膚の臨床的状态が改善され、これによってより若い皮膚に見えるという治療効果が得られる。

該適用は、4 から 6 週間、週に 1 から 3 回の頻度で行われる。

【 國際調查報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/FR 96/01522		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 A61K7/48		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR,A,2 703 993 (L'ORÉAL) 21 October 1994 cited in the application see claims 1-4 see page 9, line 16-21 see examples J,K,V see page 3, line 11-16 see page 6, line 19 - line 23 see page 7, line 3-31 ---	1-3, 6-10,12, 13,15, 17,19
X	WO,A,95 05155 (L.ROBERT, A.ROBERT) 23 February 1995 see claims 1,2,4,5,8 -----	1-3,5-7, 10,12, 13,22,23
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 13 December 1996		Date of mailing of the international search report 17. 01. 97
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+ 31-70) 340-3016		Authorized officer Peeters, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PL 1 / FR 96/01522

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR-A-2703993	21-10-94	EP-A- 0648204	19-04-95
		WO-A- 9424097	27-10-94
		JP-T- 7508294	14-09-95

WO-A-9505155	23-02-95	FR-A- 2709061	24-02-95
		AU-A- 7539394	14-03-95
		BR-A- 9407305	08-10-96
		CA-A- 2169621	23-02-95
		CN-A- 1131389	18-09-96
		CZ-A- 9600451	17-07-96
		EP-A- 0714284	05-06-96
		FI-A- 960585	15-04-96
PL-A- 313036	27-05-96		
